



M

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L 27/00, 31/00, 33/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/65537 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1999 (23.12.99)		
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03919		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, DE, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KP, KR, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).			
(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juni 1999 (08.06.99)					
(30) Prioritätsdaten: 298 10 483.0 12. Juni 1998 (12.06.98) DE					
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MICRO SCIENCE MEDICAL AG [DE/DE]; Hinter den Zäunen 5, D-75443 Ötisheim (DE).					
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STARCK, Bernd [DE/DE]; Hinter den Zäunen 5, D-75443 Ötisheim (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
(74) Anwälte: REINHARDT, Harry usw.; Mayer, Frank, Reinhardt, Schwarzwaldstrasse 1A, D-75173 Pforzheim (DE).					
(54) Title: SUPERFICIAL IMPLANT AND SURFACE COATING FOR STENTS AND OTHER IMPLANTS					
(54) Bezeichnung: OBERFLÄCHENIMPLANTATION UND OBERFLÄCHENBESCHICHTUNG FÜR STENTS ODER ANDERE IMPLANTATE					
(57) Abstract					
A superficial implant or surface coating made of a material differing from that of the base material is provided for stents or other implants that are to be permanently or temporarily lodged in the human or animal body and that have a different basic body shape made of a base material owing to mechanical or geometric requirements. The invention makes it possible to combine the favorable mechanical properties of the base material with the biocompatible properties of tantalum or niobium due to the fact that the surface coating is made of tantalum or niobium.					
(57) Zusammenfassung					
Für Stents oder andere Implantate, die auf Dauer oder vorübergehend im menschlichen oder tierischen Körper verbleiben und die einem aufgrund mechanischer oder geometrischer Anforderungen ausgebildeten Grundkörper aus einem Grundmaterial aufweisen, wird eine Oberflächenimplantation oder Oberflächenbeschichtung aus einem anderen Material als das Grundmaterial vorgesehen. Dadurch, daß die Oberfläche oder Oberflächenbeschichtung aus Tantal oder Niob aufgebaut ist, lassen sich günstige mechanische Eigenschaften des Grundmaterials mit den bioverträglichen Eigenschaften von Tantal oder Niob verbinden.					

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Leitland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Oberflächenimplantation und Oberflächenbeschichtung für Stents oder andere Implantate

Beschreibung

5

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine Oberflächenimplantation oder Oberflächenbeschichtung für Stents und andere Implantate nach dem Oberbegriff des Anspruches 1

10

Stand der Technik

In der aktuellen Implantationstechnik werden Produkte wie Stents, Implantate zur Wundheilung von Knochen (Schrauben, Platten, etc.), Zahnnimplantate, Cardio- und

15 Cardiochirurgische Implantate (z.B. Thoraxdrähte, Defibrillatoren und Schrittmacher sowie deren Elektroden, Koronarstents, usw.), Endoprothesen, Vena Cava- Filter, usw., verwendet. Stand der Technik als auch die Ausführungsbeispiele werden nun beispielhaft an Stents erläutert. Es versteht sich jedoch von selbst, daß derartige Oberflächen und Beschichtungen auch für andere Implantate geeignet sind.

20

Da heute bei vielen Menschen immer mehr Allergien auftreten, rufen die dafür verwendeten Materialien entweder solche allergischen Reaktionen hervor und/oder verstärken andere Krankheitssymptome des Implantatträgers.

25 Wie Rabenseifner in seinem Buch „Tantal und Niob als Implantatwerkstoff“ auf den Seiten 46, 50 und 79 Anfang der 80er Jahre nachgewiesen hat, sind Niob und Tantal die beiden Elemente, die in einen lebenden Körper implantiert, keine bzw. die geringsten Abwehrreaktionen hervorgerufen haben.

30 Bisher werden (Koronar)-Stents aus Materialien wie (Voll)-Tantal, rostfreiem Stahl, Nitinol, usw., hergestellt. Da nach erfolgter Stent-Implantation in ein vorher verengtes Koronargefäß, sich dieses schon innerhalb von 6 Monaten mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 45% wieder verengt, was man als Re-Stenose bezeichnet, versuchen

verschiedene Hersteller solcher Stents, durch Oberflächenbeschichtung mit Gold, Kohlenstoff, radioaktiven Isotopen, usw., bessere Ergebnisse zu erreichen.

Gold und Platin gelten im allgemeinen als biokompatibel. In der Regel werden Stents 5 aus Edelstahl mit einer ca. 5 µm dicken Goldschicht auf galvanischem Weg beschichtet. Als Alternative zu galvanischen Verfahren bieten sich die modernen PVD-Verfahren an. Um eine gute Haftung auf der Stentoberfläche zu erzielen, müssen diese zunächst chemisch gereinigt und gebeizt werden, um Fette, Schmutzreste und nicht zuletzt die vor Korrosion schützende Chromoxidschicht beseitigen zu können. 10 Gold ist allerdings im Vergleich zu dem Edelstahlgrundmaterial edel und baut zu diesem eine elektrische Potentialdifferenz auf. Durch diese elektrische Potentialdifferenz (= Spannung) kann es bei Poren- und Rißbildung in der Schicht zu Lochfraß im Grundmaterial führen mit der Folge erhöhter Ionenabgabe in das Blut, und nicht zuletzt resultiert hieraus eine mechanische Schwächung des Stents. Da z.B. ein Stent 15 andererseits im Gefäß am Zielort aufgedehnt wird, kommt es von selbst zu den Poren und Rissen, an denen der Lochfraß angreifen kann.

Titannitrid gilt ebenfalls als biokompatibel. Die Beschichtung erfolgt mittels PVD-Verfahren. Titannitrid ist sehr hart (> 2500HV) und hat einen vergleichsweise hohen 20 Elastizitätsmodul. Wie bei Gold treten ähnliche Probleme auf bzw. werden diese noch weiter verstärkt, weil durch die geringe Duktilität der Schicht im Vergleich zu Gold die Schichten beim Aufdehnen des Stents zu noch mehr Rißbildung neigen; insofern ist ein erhöhtes Risiko zur Lochfraßbildung im Grundmaterial einzukalkulieren.

25 Auf der Basis der Erkenntnisse von Rabenseifner wurde versucht diesen Problemen durch Voll-Tantal-Stents Herr zu werden. Diese Voll-Tantal-Stents brachten auch keine wesentlich besseren Ergebnisse, da Stents aus Voll-Tantal mit relativ dicken Wandstärken hergestellt werden müssen. Der Grund: Stents aus Stahl oder Tantal 30 werden nach Einbringen an die Gefäßengstelle mit Hilfe eines Ballonkatheters auf den dortigen Gefäßdurchmesser aufgedehnt. Da der implantierte Stent im Blutstrom liegt, sind um so bessere Ergebnisse (geringere Re-Stenoseraten) zu erwarten, je geringer die Wandstärke der Stents und damit der Widerstand ist, der auf das durchströmende Blut einwirkt. Andererseits kann aufgrund der komplexeren Bearbei-

tungsmöglichkeit von Voll-Tantal keine extrem glatte Oberfläche erzielt werden kann, die aber für ein optimiertes Ergebnis im Implantatträger (Patienten) notwendig wäre. Untersuchungen haben gezeigt, je glatter die Stent-Oberfläche, um so weniger Blutkörperchen können sich darauf absetzen, um so geringer die Gefahr einer Resteno-
5 se.

D.h., die Anforderungen an einen Stent sind insbesondere in ihrer Kombination sowohl mechanisch biologisch wie hämodynamisch außerordentlich hoch.

- 10 Mechanisch erfordern Stents eine gute Dehnbarkeit bei sehr guter Stützfestigkeit. Die hierzu charakterisierenden mechanischen Kennwerte drücken sich in der Bruchdehnung des Materials sowie in seinem E-Modul aus. Je höher der E-Modul, mit desto filigraneren Strukturen kann der Stent „designed“ werden. Unter den medizinisch relevanten Werkstoffen weist z.B. der austenitische Edelstahl 316 L mit Untergruppen usw. (DIN 1.4435) mit einer max. Bruchdehnung von nahezu 80% und einem E-Modul von 210 GPa die günstigsten Voraussetzungen auf. Andere Werkstoffe wie Titan oder Tantal sind in dieser Beziehung wesentlich ungünstiger. Mit Titan ist ähnlich wie Tantal eine max. Bruchdehnung von 30% einstellbar, im Durchschnitt jedoch nur zwischen 10-15%. Überdehnungen (z.B. das Aufdehnen durch
15 den Ballonkatheter) führen schnell zur Rißbildung. Der E-Modul für Titan liegt bei 110-120 GPa und für Tantal bei 160-170 GPa. Mechanisch besitzt also der klassische Werkstoff „Edelstahl“ deutliche Vorteile für diese Anwendung im Vergleich zu den „new materials“.
- 20
- 25 Biologisch und chemisch ist er diesen jedoch eindeutig unterlegen, nicht zuletzt wegen seines hohen Nickelgehaltes von 12% (Nickel-Allergien), sowie seines Chromgehaltes (Chrom-Allergien). Edelstahlstents führen zur starken neointimalen Hyperplasiebildung, sind thrombogen und weisen ein thermodynamisches Restrisiko zur Ionenabgabe in das umgebende biologische Milieu auf.
- 30 Es wurden bereits verschiedene Stentausführungen mit Blick auf das verwendete Grundmaterial und auf die Beschichtungen Korrosionsprüfungen unterzogen. Als Korrosionsmedium wurde die sog. Machu-Lösung verwendet, die zusammengesetzt ist aus 5 % NaCl und 1 % H₂O₂ und mit Essigsäure auf den pH-Wert 6 eingestellt ist.

Die Lösung stellt einen verschärften Salzsprühnebel-Test dar und darf insofern als physiologisch sehr gut angenähert gelten, als durch die Zugabe von H_2O_2 das Sauerstoffpotential im Blut berücksichtigt ist. Aufgrund der sehr scharfen Bedingungen wurden die Stents nach jeweils 30 Minuten, 1 Stunde, 3 Stunden und schließlich 5 Stunden rasterelektronen-mikroskopisch untersucht. Als Bewertungskriterien wurden jeweils die Lochfraßhäufigkeit und/oder flächige Korrosionsangriffe bewertet.

Im Ergebnis war festzustellen, daß das Korrosionsverhalten von Stents im Zusammenhang mit der Ionenabgabe ins biologische Milieu steht. Grundsätzlich sollte diese 10 vollständig unterbunden sein. Die biologische Umgebung reagiert mit einer spontanen bindegeweblichen Einkapselung des Fremdkörpers - in diesem Fall des Stents -, was zur Ausbildung einer Neointima und damit zu einer Verengung der Blutgefäße führt.

15 Stents z.B. aus dem austenitischen Stahl 316 L oder dergleichen weisen eine vergleichsweise hohe Korrosionsauffälligkeit auf. Die Ursachen sind einerseits das relativ inhomogene Gefüge und andererseits die Reste von „Delta“-Ferrit in dem Austenit. Keiner der marktüblichen Stents war völlig „Delta“-Ferrit frei.

20 Abhilfe sollen Beschichtungen schaffen. Als eine Beschichtung wird im Markt eine 5 μm dicke Goldoberfläche angeboten. Gold baut zum Grundmaterial eine sehr hohe Lochfraßempfindlichkeit auf, so daß besonders über Poren und an den rauen Schnittflächen verstärkte Korrosion auftritt. Diese ist sogar stärker als bei unbeschichteten Stents.

25

Zusammenfassung der Erfindung

Ausgehend von diesem Stand der Technik liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, günstige mechanische Eigenschaften des Grundmaterials mit den 30 bioverträglichen Eigenschaften von Tantal oder Niob zu verbinden.

Diese Aufgabe wird durch eine Oberfläche oder Oberflächenbeschichtung mit den Merkmalen des Anspruches 1 gelöst, wobei unter Oberfläche auch eine wie durch Ionen-Implantation behandelte Oberfläche zu verstehen ist.

Tatsächlich haben zahlreiche Untersuchungen mit Beschichtungen auf Tantalbasis sehr gute biologische als auch chemische korrosions-schützende Eigenschaften ergeben. Jüngste in vivo-Versuche bestätigen zudem günstige antithrombogene Eigenschaften dieser Oberflächen.

Aber insbesondere mit Blick auf die Anwendung von Beschichtungen für Stents sind mehrere Forderungen an diese unabdingbar.

10 Die Schichten sollten zum Grundmaterial elektrochemisch kompatibel sein und dürfen kein Lochfraßpotential aufbauen. Dies passiert vor allem mit edlen und elektrisch-leitenden Schichten wie Gold oder Platin. Durch die Expansion des Stents sind Riß- und Porenbildung in der Schicht nie vollständig vermeidbar. Hierdurch kann es über das „Lochfraß“-Potential zur verstärkten Korrosion und damit Ionenabgabe des 15 Grundmaterials kommen.

Durch einen Multischichtaufbau mit einer spontanen Selbstpassivierfähigkeit der Beschichtung und nicht zuletzt durch einen „selfsealing“-Effekt lassen sich diese Risiken vermeiden. Das Einbringen von Reintantalzwischenschichten begünstigt das 20 „selfsealing“ von Schichten bei Riß- und Porenbildung sowie ihre elektrisch isolierende Selbstpassivierung.

Die Schichten müssen ein außergewöhnlich gutes Haftvermögen zum Edelstahl besitzen. Kleinsten Schichtabplatzer in vivo tragen das Risiko zur Embolie. Die Herstellung der Schichten sollte also thermische und thermodynamische redundante Sicherheitsfaktoren beinhalten. Diese werden mittels PVD (Physical Vapor Deposition)-Verfahren erreicht. Hiermit werden auch die Eigenspannungen von Schicht und Grundmaterial minimiert.

30 Tantal gilt, wie auch Niob, unter den Werkstoffen als das körperverträglichste Metall. Im folgenden wird der Einfachheit halber auf die Ergebnisse und Erkenntnisse Bezug genommen, die über den Einsatz von Tantal vorliegen. Es versetzt sich jedoch von selbst, daß sich diese Ergebnisse auch auf Niob übertragen lassen.

In Studien wurde an Tantal-Implantaten eine beschleunigte Wundheilung beobachtet. Tantal ist neben den Edelmetallen Gold und Silber das chemisch resistenteste Metall, in mancher Hinsicht ist es sogar stabiler als die Edelmetalle. Als Schicht hat Tantal im Vergleich zu den Edelmetallen den Vorteil, daß es zur spontanen Selbst-
5 passivierung unter Aufbau einer elektrisch isolierenden Schicht neigt. Hierdurch kann die Ausbildung von Lochfraßpotentialen vollständig ausgeschlossen werden. Weiterhin können durch die Reaktionen des Metalls Tantal (Ta) zu seinem Oxid bzw. Hydroxyoxid Poren und Risse je nach Größe teilweise oder vollständig zuwachsen; man bezeichnet diesen Vorgang als self sealing. Korrosionsuntersuchungen bestätigen den außergewöhnlichen Schutz, den Tantalschichten auf Stents aus Edelstahl
10 zu bieten vermögen.

Obwohl Reintantalschichten eine sehr gute Bioverträglichkeit aufweisen, weisen Blutbenetzungsversuche, sowie Adsorptionsuntersuchungen auf eine bevorzugte
15 Adsorption von Fibrinogen hin. Durch chemische Bindung mit Stickstoff und Sauerstoff zur Bildung von Tantaloxydinen werden bipolare Oberflächen gebildet, die zu einer bevorzugten Adsorption von Albumin aus dem Blut führen. Somit sind die Voraussetzungen geschaffen, sowohl eine biokompatible als auch in Hinblick auf die Thrombogenität verbesserte Oberfläche einzustellen.

20 Tantal zeigt in der Praxis auf Stents zudem einen moderaten Röntgenkontrast, d.h. der Stent ist auf dem Bildschirm oder Bild leicht sichtbar, man sieht aber dennoch in den Stent hinein. Dadurch können im Stent selbst Stenosen leichter diagnostiziert werden als dies z.B. bei reinen Edelstahl-Stents der Fall ist.

25 Bei einer Ausgestaltung nach Anspruch 3 können trotz der bisherigen Bedenken nun auch die Vorteile und günstigen Eigenschaften eines Edelstahls als Grundmaterial genutzt werden.

30 Beschreibung eines bevorzugten Ausführungsbeispiels

Ein Tantal/Tantalkeramikschichtverbund wird in mehreren Lagen auf das Grundmaterial in Schichtdicken bis 5 Mikrometer oder mehr aufgetragen, so daß weitgehend durchgehende Poren zum Untergrund vermieden werden können. Aber selbst wenn

durchgehende Poren auftreten, kann man von chemisch und elektrochemisch dichten Schichten sprechen: einmal aufgrund des oben erörterten self sealing effects der Schicht und zum anderen aufgrund der Bildung von elektrisch isolierenden Passivschichten. Die Korrosionsergebnisse bestätigen dies eindrucksvoll.

5

Die schon Anfang der 80er Jahre von L. Rabenseifner bei seiner Veröffentlichung (Buch „Tantal und Niob als Implantatwerkstoff“, Seite 8, 46, 49, 50 und 78) nachgewiesenen Nachteile, daß rostfreier Stahl wie 316 L im Körper einer Korrosion unterliegt, das Element Nickel besonders problematisch ist, und dies zu unkontrollierbaren, schädlichen Reaktionen führt, sind damit eliminiert. Die Vorteile, ebenfalls in diesem Buch beschrieben (Seite 46, 50 und 79), als auch die dort (Seite 46) auf die Untersuchungen von Harms und Mäusle 1980 verweisenden Zusammenhänge, daß bei Implantation der üblichen Werkstoffe in den menschlichen Körper, sich in allen Fällen schon nach 2 Wochen eine umschließende Bindegewebsmembran gebildet hatte, bei Tantal und Niob jedoch keine Bindegewebsmembran nachweisbar war, kommen bei unserer Erfindung voll zum tragen (die Bildung einer Bindegewebsmembran beim Stent ist nämlich gleichzusetzen mit einer Verringerung des Durchfluß-Lumens und damit u.U. eine Restenose).

10 20 Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschungen waren Basis für die Entwicklung der Tantal-Implantat-Oberfläche. Da die Oberfläche den 316 L-Grundkörper des Stents hermetisch umschließt und damit nur die aufgetragenen Elemente Tantal oder Niob mit Körperzellen in Kontakt kommen, sind bei Stents, die so behandelt wurden, zumindest geringere Körperreaktionen zu erwarten.

25

Ansprüche

1. Oberflächenimplantation oder Oberflächenbeschichtung für Stents oder andere
5 Implantate, die auf Dauer oder vorübergehend im menschlichen oder tierischen Körper verbleiben, mit einem aufgrund mechanischer oder geometrischer Anforderungen ausgebildeten Grundkörper aus einem anderen Grundmaterial als die Oberflächenimplantation oder Oberflächenbeschichtung, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche oder Oberflächenbeschichtung aus Tantal oder Niob aufgebaut ist.
- 10
15 2. Oberflächenimplantation oder Oberflächenbeschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial ein anderes Metall oder eine Metalllegierung ist.
3. Oberflächenimplantation oder Oberflächenbeschichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial Edelstahl ist.
- 20 4. Oberflächenimplantation oder Oberflächenbeschichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial rostfreier Stahl 316 L oder ein Stahl aus dessen Untergruppen ist.
- 25 5. Oberflächenimplantation oder Oberflächenbeschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Tantal im Tantalkeramiksichtverbund in mehreren Lagen auf das Grundmaterial in Schichtdicken von mehreren Mikrometern aufgetragen ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03919A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L27/00 A61L31/00 A61L33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 824 900 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 25 February 1998 (1998-02-25) abstract column 1, line 23,52-55 column 2, line 1-16 column 7, line 1-21 claim 4 ---	1-3,5
X	US 4 969 907 A (FREY OTTO ET AL) 13 November 1990 (1990-11-13) abstract column 1, line 4-43 ---	1,2
Y	US 4 400 408 A (ASANO HIROSHI ET AL) 23 August 1983 (1983-08-23) abstract column 1 -column 4 ---	1-3,5
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 1999

Date of mailing of the international search report

12/10/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03919

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	FR 2 765 095 A (GUINOUNET ALAIN) 31 December 1998 (1998-12-31) abstract ---	1-3,5
A	US 5 477 864 A (DAVIDSON JAMES A) 26 December 1995 (1995-12-26) abstract column 1, line 16-24 column 4, line 1-12 column 6, line 34-50 column 11, line 14-22 ---	1,2,5
A	US 5 562 730 A (DAVIDSON JAMES A) 8 October 1996 (1996-10-08) abstract column 1, line 43-46 column 4, line 10 -column 5, line 6 ----	1,2
A	US 5 573 839 A (HALLEUX JEAN-MARC ET AL) 12 November 1996 (1996-11-12) column 2, line 59 -column 3, line 6 -----	1,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 0824900	A 25-02-1998	AU 7177996 A	26-02-1998	CA 2190696 A	23-02-1998
		JP 10080492 A	31-03-1998	NZ 299738 A	24-06-1997
US 4969907	A 13-11-1990	CH 665349 A	13-05-1988	AT 41594 T	15-04-1989
		EP 0191152 A	20-08-1986		
US 4400408	A 23-08-1983	JP 1272207 C	11-07-1985	JP 56158871 A	07-12-1981
		JP 59048873 B	29-11-1984	CA 1170514 A	10-07-1984
		EP 0040092 A	18-11-1981		
FR 2765095	A 31-12-1998	NONE			
US 5477864	A 26-12-1995	US 5509933 A	23-04-1996	US 5169597 A	08-12-1992
		AU 5219693 A	16-06-1994	CA 2110779 A	08-06-1994
		EP 0601804 A	15-06-1994	JP 6233811 A	23-08-1994
		US 5690670 A	25-11-1997	US 5782910 A	21-07-1998
		US 5716400 A	10-02-1998	US 5676632 A	14-10-1997
		US 5562730 A	08-10-1996	US 5713947 A	03-02-1998
		US 5685306 A	11-11-1997	US 5674280 A	07-10-1997
		US 5683442 A	04-11-1997	US 5573401 A	12-11-1996
		US 5545227 A	13-08-1996	US 5545227 A	13-08-1996
		AT 104865 T	15-05-1994	AU 6827490 A	27-06-1991
		CA 2032875 A	22-06-1991	DE 69008507 D	01-06-1994
		DE 69008507 T	18-08-1994	DE 69008507 T	18-08-1994
		DK 437079 T	30-05-1994	EP 0437079 A	17-07-1991
		ES 2053126 T	16-07-1994	ES 2053126 T	16-07-1994
		JP 6073475 A	15-03-1992		
US 5562730	A 08-10-1996	US 5477864 A	26-12-1995	US 5509933 A	23-04-1996
		US 5169597 A	08-12-1992	AU 5219693 A	16-06-1994
		CA 2110779 A	08-06-1994	EP 0601804 A	15-06-1994
		JP 6233811 A	23-08-1994	US 5690670 A	25-11-1997
		US 5782910 A	21-07-1998	US 5716400 A	10-02-1998
		US 5676632 A	14-10-1997	US 5713947 A	03-02-1998
		US 5685306 A	11-11-1997	US 5674280 A	07-10-1997
		US 5674280 A	07-10-1997		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US 5562730	A	US	5683442 A	04-11-1995	
		US	5573401 A	12-11-1996	
		US	5545227 A	13-08-1996	
		AT	104865 T	15-05-1994	
		AU	6827490 A	27-06-1991	
		CA	2032875 A	22-06-1991	
		DE	69008507 D	01-06-1994	
		DE	69008507 T	18-08-1994	
		DK	437079 T	30-05-1994	
		EP	0437079 A	17-07-1991	
		ES	2053126 T	16-07-1994	
		JP	6073475 A	15-03-1992	
US 5573839	A	12-11-1996	FR	2676046 A	06-11-1992
			FR	2676047 A	06-11-1992
			FR	2676048 A	06-11-1992
			US	5652046 A	29-07-1997
			AT	134981 T	15-03-1996
			AT	174882 T	15-01-1999
			DE	69208721 D	11-04-1996
			DE	69208721 T	10-10-1996
			DE	69228007 D	04-02-1999
			DE	69228007 T	05-08-1999
			DK	511901 T	24-06-1996
			EP	0511901 A	04-11-1992
			EP	0678483 A	25-10-1995
			ES	2086093 T	16-06-1996
			ES	2127972 T	01-05-1999
			GR	3020028 T	31-08-1996
			GR	3029658 T	30-06-1999
			HK	216996 A	27-12-1996
			JP	5116993 A	14-05-1993
			SG	54312 A	16-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 99/03919

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61L27/00 A61L31/00 A61L33/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 824 900 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 25. Februar 1998 (1998-02-25) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 23,52-55 Spalte 2, Zeile 1-16 Spalte 7, Zeile 1-21 Anspruch 4 ---	1-3,5
X	US 4 969 907 A (FREY OTTO ET AL) 13. November 1990 (1990-11-13) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 4-43 ---	1,2
Y	US 4 400 408 A (ASANO HIROSHI ET AL) 23. August 1983 (1983-08-23) Zusammenfassung Spalte 1 -Spalte 4 ---	1-3,5 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ⁴ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

6. Oktober 1999

12/10/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PC1/EP 99/03919

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y, P	FR 2 765 095 A (GUINOUNET ALAIN) 31. Dezember 1998 (1998-12-31) Zusammenfassung ---	1-3, 5
A	US 5 477 864 A (DAVIDSON JAMES A) 26. Dezember 1995 (1995-12-26) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 16-24 Spalte 4, Zeile 1-12 Spalte 6, Zeile 34-50 Spalte 11, Zeile 14-22 ---	1, 2, 5
A	US 5 562 730 A (DAVIDSON JAMES A) 8. Oktober 1996 (1996-10-08) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 43-46 Spalte 4, Zeile 10 -Spalte 5, Zeile 6 ---	1, 2
A	US 5 573 839 A (HALLEUX JEAN-MARC ET AL) 12. November 1996 (1996-11-12) Spalte 2, Zeile 59 -Spalte 3, Zeile 6 -----	1, 4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 99/03919

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0824900	A	25-02-1998		AU 7177996 A		26-02-1998
				CA 2190696 A		23-02-1998
				JP 10080492 A		31-03-1998
				NZ 299738 A		24-06-1997
US 4969907	A	13-11-1990		CH 665349 A		13-05-1988
				AT 41594 T		15-04-1989
				EP 0191152 A		20-08-1986
US 4400408	A	23-08-1983		JP 1272207 C		11-07-1985
				JP 56158871 A		07-12-1981
				JP 59048873 B		29-11-1984
				CA 1170514 A		10-07-1984
				EP 0040092 A		18-11-1981
FR 2765095	A	31-12-1998		KEINE		
US 5477864	A	26-12-1995		US 5509933 A		23-04-1996
				US 5169597 A		08-12-1992
				AU 5219693 A		16-06-1994
				CA 2110779 A		08-06-1994
				EP 0601804 A		15-06-1994
				JP 6233811 A		23-08-1994
				US 5690670 A		25-11-1997
				US 5782910 A		21-07-1998
				US 5716400 A		10-02-1998
				US 5676632 A		14-10-1997
				US 5562730 A		08-10-1996
				US 5713947 A		03-02-1998
				US 5685306 A		11-11-1997
				US 5674280 A		07-10-1997
				US 5683442 A		04-11-1997
				US 5573401 A		12-11-1996
				US 5545227 A		13-08-1996
				AT 104865 T		15-05-1994
				AU 6827490 A		27-06-1991
				CA 2032875 A		22-06-1991
				DE 69008507 D		01-06-1994
				DE 69008507 T		18-08-1994
				DK 437079 T		30-05-1994
				EP 0437079 A		17-07-1991
				ES 2053126 T		16-07-1994
				JP 6073475 A		15-03-1992
US 5562730	A	08-10-1996		US 5477864 A		26-12-1995
				US 5509933 A		23-04-1996
				US 5169597 A		08-12-1992
				AU 5219693 A		16-06-1994
				CA 2110779 A		08-06-1994
				EP 0601804 A		15-06-1994
				JP 6233811 A		23-08-1994
				US 5690670 A		25-11-1997
				US 5782910 A		21-07-1998
				US 5716400 A		10-02-1998
				US 5676632 A		14-10-1997
				US 5713947 A		03-02-1998
				US 5685306 A		11-11-1997
				US 5674280 A		07-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03919

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5562730 A		US 5683442 A US 5573401 A US 5545227 A AT 104865 T AU 6827490 A CA 2032875 A DE 69008507 D DE 69008507 T DK 437079 T EP 0437079 A ES 2053126 T JP 6073475 A	04-11-1995 12-11-1996 13-08-1996 15-05-1994 27-06-1991 22-06-1991 01-06-1994 18-08-1994 30-05-1994 17-07-1991 16-07-1994 15-03-1992
US 5573839 A	12-11-1996	FR 2676046 A FR 2676047 A FR 2676048 A US 5652046 A AT 134981 T AT 174882 T DE 69208721 D DE 69208721 T DE 69228007 D DE 69228007 T DK 511901 T EP 0511901 A EP 0678483 A ES 2086093 T ES 2127972 T GR 3020028 T GR 3029658 T HK 216996 A JP 5116993 A SG 54312 A	06-11-1992 06-11-1992 06-11-1992 29-07-1997 15-03-1996 15-01-1999 11-04-1996 10-10-1996 04-02-1999 05-08-1999 24-06-1996 04-11-1992 25-10-1995 16-06-1996 01-05-1999 31-08-1996 30-06-1999 27-12-1996 14-05-1993 16-11-1998